

Cardio-renal-anemia syndrome と Erythropoietin Stimulating Agents (ESA)

京都第二赤十字病院 第2内科

成宮 博理 山田 博之 北川 功幸
原山 拓也 熱田 晴彦 井上 衛
出口 雅子

要旨：近年の様々な疫学調査や大規模臨床試験により，慢性腎臓病（CKD）が心血管疾患（CVD）の独立した危険因子であることが明らかになった．さらに，CKD の CVD へのリスクとなる間に介在する要因として，貧血が大きな役割を果たしていることが証明されてきた．このように CKD, CVD, 貧血がお互いに悪影響を及ぼし合い，悪循環を形成するという考えを cardio-renal-anemia syndrome と呼ぶようになった．保存期 CKD やうっ血性心不全に対する介入は困難が予想される．一方で，Erythropoietin stimulating agents と呼ばれる rHuEPO などを使用した腎性貧血の治療は，心機能を改善し腎機能増悪を抑制させることが報告されている．ここでは，cardio-renal-anemia syndrome の概念と新しい ESA について紹介する．

Key words：Cardio-renal anemia syndrome, ESA, 慢性腎臓病, 心血管病

はじめに

貧血は慢性腎臓病（CKD）に頻度の高い合併症の一つで，CKD で貧血が生じる最大の機序はエリスロポイエチンの欠乏である．ESA (erythropoietin stimulating agents：赤血球造血刺激因子製剤) とは赤血球の造血を刺激，促進させる薬剤の総称であり，腎性貧血の治療に用いられてきた．これまでは，エポエチンアルファ（エスポー®：キリンファーマ）とエポエチンベータ（エポジン®：中外製薬）の2剤であったが，最近，ダルボポイエチンアルファ（ネスプ®：キリンファーマ），エポエチンベータ ペゴル（ミルセラ®：中外製薬）の使用が可能になった．さらに，これまでの作用機序とは異なる腎性貧血治療薬として Hamatide, YM 311 (FG-2216)，さらにフェルモキシトール（フェラヘム®：慢性腎疾患に伴う鉄欠乏性貧血が対象）といった薬剤の臨床試験が行われている．ここでは，心血管疾患（CVD），CKD，貧血が密接に関連しあうことで予後が悪化するという Cardio-renal-anemia syndrome という概念と，ESA の研究開発，臨床応用の背景について総説したい．

Cardio-renal-anemia syndrome とは

Cardio-renal-anemia syndrome とは，2003 年に Silverberg らが提唱した CKD，貧血，心不全（心臓病）がお互いに悪影響を及ぼし合うことで悪循環を形成していくという概念である（Figure 1）¹⁾．この悪循環は，体液調節障害と内皮障害から動脈硬化を促進し，細胞外液貯留による心血管への負

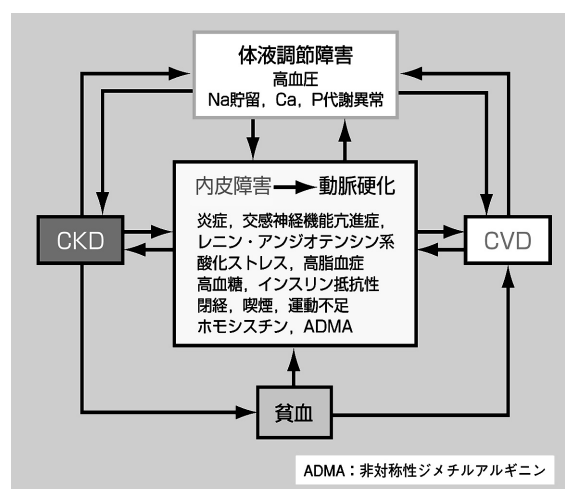


Figure 1 CKD と CVD と貧血の関連：体液調節障害，内皮障害による動脈硬化，貧血が悪循環をきたす。（日本腎臓学会編：CKD ガイドラインより）

荷が増強するということが基本的なメカニズムであると考えられている。CKD、貧血、CVD という三つの病態に対してそれぞれ適切な治療を行えば、それぞれの進行は抑制できると考えられるが、これら三つの病態のうち、最も容易に介入でき補正できると考えられるのは貧血である。なぜなら、リスロポイエチンと鉄の不足が貧血の最も多い原因であり、これらを補充することで改善が期待できるからである。

慢性腎臓病と貧血

腎機能低下に伴って腎性貧血が引き起こされるが、一般的には GFR が 60 ml/min/1.73 m² 以下、日本人では 40~50 ml/min/1.73 m² 以下になると顕在化すると考えられている²⁾。McClellan らの報告によると、CKD のステージが進むにつれて貧血の有病率が高値になり³⁾、Iseki らは疫学調査によって、男性では Hct<40%、女性では Hct<35% が末期腎不全発生のリスクが有意に高くなると報告した⁴⁾。さらに日本人を対象とした 28919 例 10 年間のコホート研究でも貧血のないグループの CKD の頻度が 15.5% であったのに対し、貧血のあるグループの CKD の頻度は 19.7% と増加していた。さらに、こうした CKD 患者に対する貧血への介入に関して、遺伝子組み換えエリスロポイエチン (rHuEPO) 治療が貧血の改善のみならず、CKD の進展抑制にもつながることが報告された⁵⁾。Kuriyama らは、保存期 CKD 患者において、貧血未治療群と貧血治療群、非貧血（治療不要）群に分けて約 3 年間の経過観察を行い、貧血治療群が他の 2 群よりも有意に腎予後を改善させることを報告している⁶⁾。

心臓病と貧血

うっ血性心不全患者の約 30% に貧血が認められるとされ、心機能が貧血によって低下することは古くから知られている。ヘモグロビン (Hb) が 7 g/dl 以下では、貧血の程度と心拍出量に有意な負の相関関係が成立し⁷⁾、貧血が心不全の独立した増悪因子であり、貧血の治療により生命予後の改善が期待できる⁸⁾。Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) のサブ解析⁹⁾でも、次のように報告された。研究開始から 24 ヶ月で、登録患者の 23

% に貧血があり、当初貧血がなかったものの経過中に貧血が進行した群では、貧血が進行しなかった群と比較して、入院率で 47%、死亡率で 60% も高いことが明らかになった。さらに、当初から貧血が存在した群でも貧血を改善させることで死亡率が 22% 改善した。心不全以外の疾患のために貧血が存在しており、その影響で死亡率が高かった可能性は否定できないが、貧血の改善で死亡率や入院率が低下することは、注目すべきことである。うっ血性心不全に貧血を合併する機序として腎機能低下の関与が指摘されていたが、現在ではうっ血性心不全が腎機能障害を介さずに直接的に貧血を進展させる機序も考えられている。その機序として、アスピリン使用による慢性消化管出血や低栄養、消化管からの鉄の低吸収といった鉄欠乏性貧血¹⁰⁾、TNF- α の上昇¹¹⁾、ACE-I の使用¹²⁾、血漿量の増加に伴う希釈性の貧血¹³⁾が挙げられている。

慢性腎臓病 (CKD) と心血管病 (CVD)

CKD は、3 ヶ月以上持続する蛋白尿もしくは GFR の低下によって特徴づけられている病態であり、なかでも蛋白尿は CKD 進行の指標かつ、リスクであると考えられ、臨床経過を追跡するなかで重要な因子である。RENAAL 研究や LIFE 研究では、蛋白尿レベルが CVD 発症リスクと関連し、さらに CKD のステージが進むにつれ CVD の死亡率が高まることが明らかになった¹⁴⁾。CKD では末期腎不全すなわち維持透析導入のリスクよりも、CVD による死亡リスクが上回ることが報告された¹⁵⁾。そこで、CKD の進展抑制のみならず CVD 発症リスクや死亡リスクの減少のために、微量アルブミン尿、蛋白尿を減少させる治療が推奨されるようになっている。

腎性貧血に対する介入

腎性貧血の治療が CKD の進展抑制にとって重要であることはこれまでに述べてきた。日本腎臓学会が作成した CKD 診療ガイドライン 2009 においても、腎性貧血の治療に関しては早期に開始すべきであると記載されている。CKD のステージ 3 (推定糸球体濾過量: eGFR<60 ml/min/1.73 m²) から貧血患者が増加することが知られてお

り¹⁶⁾、沖縄県における検診データからも同様の報告がなされている¹⁷⁾。腎性貧血の治療目標は保存期 CKD で Hb を 11 g/dl 以上とし、ESA の投与開始基準を複数回の検査で Hb が 11 g/dl 未満となった時点としている。また、ESA 高容量投与による貧血の過剰な改善は、高血圧などの弊害をもたらす可能性がある¹⁸⁾ので、13 g/dl を超えた時点¹⁸⁾を ESA の減量休薬基準とし、すでに心血管合併症を有する患者などにおいては 12 g/dl とされた¹⁸⁾。CKD 患者において ESA を用いて積極的に貧血を加療することが、CKD の進行抑制と QOL の改善に有効であると主張されてきた。しかし、2006 年に 2 つの大規模無作為介入試験^{19, 20)}と 1 つの RCT メタ解析²¹⁾の結果が発表され、至適 Hb 濃度に疑問が呈された。CREATE 試験¹⁹⁾では、Hb を 13~15 g/dl に維持した群と 10.5~11.5 g/dl に維持した群を比較すると、正常まで改善させた群では心血管合併症の発症が減少せず、腎機能低下速度も差がなかった。CHOIR 試験²⁰⁾では Hb を 13.5 g/dl に維持した群が低値 (11.3 g/dl) に維持した群よりも死亡率、心筋梗塞、心不全による入院などが増加した。これらの報告を受けて、アメリカの FDA はすぐさま行動を起こしている。CKD 患者の貧血治療のための ESA 製剤使用について、2007 年 6 月 27 日に心血管・腎臓薬諮問委員会で討議を行い、ESA 製剤に係る現行のリスク評価・軽減戦略 (REMS ; FDA が市販後における医薬品の重大なリスクを管理するために必要

に応じて発動させるプログラム) の変更を承認中である。FDA は声明のなかで、「医師は、ESA 製剤が重篤な心血管イベントの発症リスクを高めるということを念頭において、CKD 患者への ESA 製剤を使った治療開始タイミングを検討し、使用に伴うリスクを患者に伝えるべきである」と記載している。これまで ESA 製剤の製品ラベルには、CKD 患者が 10~12 g/dL のヘモグロビン値を達成・維持するよう同製剤を投与することを推奨する表示がされていたが、今回の REMS の改訂により、この「ヘモグロビン目標値範囲」の概念が添付文書から削除され、ESA 製剤の添付文書には以下のとおり記載されている。「医師ならびにその CKD 患者は、ESA 製剤使用により赤血球輸血の必要性を低めることができるかもしれないという効果を、その使用により増加する重篤な心血管イベントの発症リスクと比較すること。患者ごとに投与を調節し、輸血の必要性を減らすに足る最低限の用量で ESA 製剤を使用すること。透析を受けていない慢性腎疾患に伴う貧血患者は、Hb レベルが 10 g/dL 未満になった時点、あるいは、ある特定の条件下においてのみ ESA 製剤の使用開始を検討すること。Hb レベルが 10 g/dL を超えた時点で、ESA 製剤の投与量を減らすか、もしくは、その投与を中断すること。透析中の慢性腎疾患に伴う貧血患者は、Hb レベルが 10 g/dL 未満となった時点で ESA 製剤の使用を開始すること。Hb レベルが 11 g/dL に達しつつ

- 1 保存期腎性貧血患者に対するESA療法の目標Hb値は、11g/dl以上を推奨する。Hb値が13g/dlを超える場合は減量もしくは休薬を考慮する。
- 2 ESA投与開始基準は、腎性貧血と診断され、複数回の血液検査でHb値が11g/dl未満となった時点とする。
- 3 ただし、重篤な心・血管系疾患の既往や合併症がある患者、あるいは医学的に必要があると判断された患者には、Hb値が12g/dlを超える場合に減量もしくは休薬を考慮する。
- 4 rHuEPOについては皮下注を推奨する。
- 5 投与量や投与回数は、投与開始時のHb値、貧血改善目標値、予測されるあるいは目標とする貧血改善速度などを勘案して決定されるべきである。

Figure 2 保存期腎性貧血患者の ESA 療法の目標 Hb 値および投与開始基準と投与方法

ある場合、あるいは、11 g/dL を超えた時点で、ESA 製剤の投与量を減らすか、もしくは、その投与を中断すること。「開始」とは ESA 製剤の第 1 回目の投与を意味するが、添付文書では 10 g/dL をどのくらいまで下回った場合に「開始」するのが適切かについては定義しない。また、ESA 製剤使用によるヘモグロビン目標値を 10 g/dL とすべきか、それとも、10 g/dL 超とすべきかについても提言しない。投与は患者ごとに個別化する。」

この記載内容は、日本での 2008 年透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血のガイドライン」よりも低い目標値になっている (Figure 2)。この解離については多くの意見が出されている。CREATE 試験と CHOIR 試験では、高い Hb 値を維持するために大量の ESA を必要としたため、ESA の造血作用以外の副作用が大きく評価されたのではないかという考え方が、日本のワーキンググループにおけるガイドライン作成に影響を及ぼしている。臨床上で最も問題なのは、ESA 低感受性の原因を検索することである。目標の Hb に到達する為に大量の ESA を投与することは避け、貧血の原因を検索すべきであると考えられる。

ESA の直接的な臓器保護効果

貧血改善を介さない ESA の直接的な臓器保護作用の存在が多く報告されている。この効果は、血管内皮での NO 産生を介した経路²²⁾や、虚血によって誘発された尿細管細胞のアポトーシスを軽減させ、さらに尿細管細胞を増殖させる²³⁾といった経路を介していると考えられている。他にも動物モデルにおいて、アシアロ EPO やカルバミル EPO などの造血作用を持たない EPO が神経保護効果²⁴⁾や心保護や腎保護効果²⁵⁾を発揮することからも、ESA が造血作用を介さず直接的に、心、腎、脳などの臓器保護効果を有することが示唆されている。しかし一方で、全身の EPO 受容体の機能はほとんどなく、EPO の臓器保護効果について否定的な報告もなされており²⁶⁾、今後の更なる検討が必要と考えられている。

新しい ESA 製剤

これまでの保存期慢性腎臓病患者に使用可能な ESA である rHuEPO は血中半減期の短い製剤であった。従って、ESA の投与のため 1 週間から 2 週間に 1 回の通院が必要であった。しかし近年、持続効果が期待できる薬剤が登場し、Hb の改善効果や投与間隔の延長など、医療スタッフおよび患者側に大きなメリットが得られるようになった。これらの薬剤を紹介していく。

1: ダルボポイエチンアルファ (ネスプ®; Novel erythropoiesis stimulating protein: NESP)

FDA への申請は 2002 年、日本での薬価収載は 2007 年である。保存期および人工透析中の腎性貧血に対しての適応がある。他に、がん化学療法後の貧血にも承認されている。安全性および有効性がエポエチンアルファ製剤 (エスポーなど) と同等ながら、血中半減期が約 3 倍に延長しており、投与頻度の減少が可能になっていることである。用法用量は、初期量として週 1 回に 0.45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を皮下投与し、Hb 濃度を見ながら投与間隔や投与量を調整している。通常、成人には 2 週から 1 ヶ月に 1 回 30~120 μg 程度の投与を行っている。

2: エポエチンベータ ペゴル (ミルセラ®; Continuous Erythropoietin Receptor Activator: CERA)

長時間作用型の ESA であり、既存の薬剤のなかでは最も長い半減期 (100 時間以上といわれている) を有している。このためこの薬剤は 1 年に 12 回の投与で安定した目標ヘモグロビン値の維持が可能であるとされている。海外での使用は 2007 年からで、日本における薬価収載は 2011 年 4 月である。エポエチンベータに 1 分子の直鎖メトキシポリエチレングリコール分子を結合させることによって、造血機能はほぼ同等に得られる一方で、投与間隔の延長につながっている。日本国内では、臨床試験で使用された経験のみで、海外論文や国内開発治験のデータなどから使用法を設定している。本剤の承認用量は 25~250 μg である。

3: Peginesatide (Hematide™)

エリスロポイエチンの受容体に作用する合成ペプチドであり、ポリエチレングリコール分子を結合させることにより、血中の薬物濃度の維持が可能となり、4週間に1回の投与で有効性が期待されている。この薬剤は現在、ヨーロッパおよびアメリカで臨床試験 phase III が行われ、EMERALD 1 および EMERALD 2 が透析患者を対象としており、エポエチンおよびダルボポイエチンと比較して、非劣性であった。しかし、保存期慢性腎臓病の患者を対象とした PEARL 1 と PEARL 2 の試験でのサブ解析で、イベント発症（死亡、脳卒中、心筋梗塞、うっ血性心不全、不安定狭心症、不整脈）の発現率がダルボポイエチンに比較して有意に高いことが確認されている。

4: FG-2216 (Fibrogen)

EPO 産生調整に関わる因子である HIF (Hypoxia inducible Factor) を分解する酵素である HIF-PH (prolyl hydroxylase) の働きを阻害することにより、結果的に EPO 発現を亢進させる薬剤である。これまでの ESA と異なる作用機序であり、また経口の ESA であり期待されていたが、2007 年に phase II 試験が行われていたアメリカで劇症肝炎による死亡例が報告されている。また、この薬剤は EPO 産生のみならず VEGF など HIF の下流に存在する因子も増強させるため、網膜症や癌の進展などにも注意が必要になる可能性が指摘されている。現在、欧米で phase II、我が国でも治験が開始されている。

ジェネリック製剤

日本国内での ESA 市場は約 900 億円と言われ、CKD およびそれに伴う腎性貧血への介入が積極的に勧められるようになったため、ESA の市場は年 10% 以上で成長していると考えられている。遺伝子組換え生物製剤の登場は、貧血治療に大きな革命をもたらした。しかし、その投与は皮下注射であるなど不便で、高価格であり、改良の余地も大きい。現在は、これまで寡占状態であった市場に多くの企業が参入している。2010 年 5 月には、日本ケミカルリサーチ (JCR) のエポエチンアルファ BS 注「JCR」(エポエチンアルフ

ァ) がジェネリック医薬品として承認され市場に登場した。今後も、こうしたジェネリック医薬品が承認される可能性がある。バイオテクノロジー応用医薬品 (バイオ医薬品) の後発薬を「バイオシミラー」医薬品と呼ぶ。2005 年にヨーロッパで初めてのバイオ後続品に対するガイドラインが作成され、日本では 2009 年に「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」が発表されている。これに基づき開発された薬剤として、エポエチンカッパ (遺伝子組換え) がある。Phase II および phase III の臨床試験ではエポエチンアルファとの比較検討が行われ、非劣性および同等の安全性が認められている。価格はエポエチンアルファの 77% と決定された。

ま と め

CKD は単に透析に陥りやすいというだけではなく、心血管イベントや脳血管イベントの独立した危険因子であると認識されるようになった。さらに、腎性貧血がこうした病態に悪影響をおよぼし、生命予後、QOL の低下につながる事が明らかになってきた。こうした Cardio-renal anemia 症候群に対して、長時間作用型 ESA の上市で治療の選択肢は拡大された。今後は、こうした薬剤と短時間作用型の薬剤を工夫して使用して、調整する必要がある。しかし、日本人における至適 Hb が依然として明らかではなく、ESA による副作用や合併症にも十分に注意して、治療効果を見極めていく必要がある。

文 献

- 1) Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18** (Suppl 8): S 7-S 12.
- 2) Iseki K, Kohagura K. Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007; **72**: S 4-S 9.
- 3) McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004; **20**: 1501-1510.
- 4) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Haematocrit and the risk of developing end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 899-905.
- 5) Kohagura K, Yoshi S, Ishida A, et al. Anemia as a

- risk factor of developing chronic kidney disease (CKD) in a large screened cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; **17** : 339 A.
- 6) Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in non diabetic patients. *Nephron* 1997 ; **77** : 176.
 - 7) Brannon ES, Merrill AJ, Warren JV, et al. The cardiac output in patients with chronic anemia as measured by the technique of right arterial catheterization. *J Clin Invest* 1945 ; **24** : 332–336.
 - 8) Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes : the impact of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; **16** : 3403–3410.
 - 9) Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure : results from Val-HeFT. *Circulation* 2005 ; **112** : 1121–7.
 - 10) Nanas JN, Matsuoka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; **48** : 2485–2489.
 - 11) Goicoechea M, Martin J, de Sequera P, et al. Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998 ; **54** : 1337–1343.
 - 12) Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, et al. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; **13** : 1206–1210.
 - 13) Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003 ; **107** : 226–229.
 - 14) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk on complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK prospective Diabetes study (UKPDS) group. Lancet* 1998 ; **352** : 837–853.
 - 15) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004 ; **164** : 659–663.
 - 16) McFarlane SL, Chen SC, Whaley-Connell AT, et al. Prevalence and associations of anemia of CKD : Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Am J Kidney Disease* 2008 ; **51** : S 46–55.
 - 17) Kohagura K, Tomiyama N, Kinjo, et al. Prevalence of anemia according to stage of chronic kidney disease in a large screening cohort of Japanese. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; **13** : 614–620.
 - 18) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン. 東京 : 東京医学社, 2009
 - 19) Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. CREAT Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006 ; **355** : 2071–2084.
 - 20) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006 ; **355** : 2085–2098.
 - 21) Phrommintikul A, Haas SJ, Elisk M, et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin : meta-analysis. *Lancet* 2007 ; **369** : 381–388.
 - 22) Urao N, Okigaki M, Yamada H, et al. Erythropoietin-mobilized endothelial progenitors enhance reendothelialization via Akt-endothelial nitric oxide synthase activation and prevent neointimal hyperplasia. *Circ Res* 2006 ; **98** : 1405–13.
 - 23) Sharples EJ, Patel N, Brown P, et al. Erythropoietin protects the kidney against the injury and dysfunction caused by ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; **15** : 2115–2124.
 - 24) Kitamura H, Isaka Y, Takabatake Y, et al. Non-erythropoietic derivative of erythropoietin protects against tubulointerstitial injury in a unilateral ureteral obstruction model. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; **23** : 1521–1528.
 - 25) Yokomaku Y, Sugimoto T, Kume S, et al. Asialo-erythropoietin protects contrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; **19** : 321–328.
 - 26) Sinclair AM, Coxon A, McCaffery I, et al. Functional erythropoietin receptor is undetectable in endothelial, cardiac, neuronal and renal cells. *Blood* 2010 ; **115** : 4264–4272.

Cardio-renal anemia syndrome and Erythropoietin Stimulating Agents (ESA)

Department of Internal Medicine, Kyoto Second Red Cross Hospital

Hiromichi Narumiya, Hiroyuki Yamada, Noriyuki Kitagawa, Takuya Harayama,
Haruhiko Atsuta, Mamoru Inoue, Masako Deguchi

Abstract

Recent studies have revealed that chronic kidney disease (CKD) is linked to the risk of developing not only end-stage renal disease, but also cardiovascular disease (CVD). Anemia is increasingly recognized as a potential risk factor for CVD in CKD patients at an earlier stage. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) is indicated for the treatment of anemia in CKD patients. Numerous studies, including many randomized controlled trials, have demonstrated that treating renal anemia with EPO reduces transfusion requirement, improves cardiac function and ameliorates the quality of life. In this review, we discuss epidemiologic evidence, pathophysiologic mechanisms and current research findings highlighting “cardio-renal-anemia syndrome” which means the role of anemia as a potential modifiable risk factor for CVD in CKD patients.

Key words : Cardio-renal anemia syndrome, ESA, CKD, CVD